DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER RADIOIMMUNOLOGISCHEN GONADOTROPINBESTIMMUNG FÜR DIE ABKLÄRUNG VON ZYKLUSSTÖRUNGEN

Eckehard Gutmann

Disbui. Düsseldorf
1984

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Universitätsfrauenklinik
Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. L. Beck

"DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER RADIOIMMUNOLOGISCHEN GONADOTROPINBESTIMMUNG FÜR DIE ABKLÄRUNG VON ZYKLUSSTÖRUNGEN"

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

ECKEHARD GUTMANN

Düsseldorf 1984

" Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf "

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. med. Hopf

Referent

gez.: Prof.Dr. Schmidt-Elmendorff

Korreferent

gez.: Priv.-Doz. Dr. Freundl

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0053

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	3
B. MATERIAL UND METHODIK	3
Patientengut	3
Datenerfassung und Auswertung	3
Methodik	4
C. ERGEBNISSE	5
1. LH- und FSH-Titer bei verschiedenen Zyklusstörungen	7
Primäre und sog. primäre Amenorrhoe	7
Sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe - sek. Amenorrhoe und Oligomenorrhoe	7
Anovulatorische Zyklen	7
2. LH- und FSH-Titer in Abhängigkeit von klinischen Symptomen	10
- Verdacht auf primäre Ovarialinsuffizienz -	10
Alter der Frauen	10
Eintritt der Menarche	10
Klimakterische Beschwerden	11
- Verdacht auf psychosomatische Störung -	13
Beruf der Frauen	13
Psychische Auffälligkeiten	14
Vita sexualis	15
- Verdacht auf primäre oder sekundäre Ovarialinsuffizienz -	16
Zytologischer Abstrich und Östrogen-Titer	16
Uterusgröße und Östrogene	17
- Verdacht auf Androgenüberproduktion -	17
Virilisierung und 17-Ketosteroide	17
Größe der Ovarien und Testosteron	19

Seite

3. LH- und FSH-Titer bei Reaktionen auf hormonale Funktionstests 19

Gestagen-Test 19

Östrogen-Gestagen-Test und post-pill-Amenorrhoe 22

Dyneric-Test 22

LH-RH-Test 23

4. PRL-Titer bei verschiedenen Zyklusstörungen 23

Primäre und sekundäre Amenorrhoe 23

FSH-Titer bei erhöhtem PRL 24

5. PRL-Titer in Abhängigkeit von klinischen Symptomen 25

Galaktorrhoe 25

Radiologische Untersuchung 26

D. DISKUSSION 27

E. ZUSAMMENFASSUNG 33

F. LITERATURVERZEICHNIS 34

G. ANHANG 39

A. EINLEITUNG

Die Bestimmung der Gonadotropine, FSH, LH und Prolactin durch Radioimmunassay eröffnete neue Möglichkeiten der Diagnostik, durch die Zyklusstörungen genauer abgeklärt werden können als bisher.
Es erschien uns von Interesse, an einer größeren Zahl von Patientinnen mit Zyklusstörungen einige statistisch abgesicherte Daten über die klinische Symptomatik und endokrine Parameter festzustellen, die ein Urteil über die klinische Bedeutung von Zyklusstörungen erlauben.

B. MATERIAL UND METHODIK

PATIENTENGUT

In der Zeit von 1974 - 1977 wurden in der Hormonsprechstunde der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf 516 Frauen im Alter von 15 - 45 Jahren bei bestehenden Zyklusstörungen einer retrospektiven Analyse unterzogen, wobei die nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten geführten Karteiunterlagen, die im Hormonlabor erhaltenen Ergebnisse und weitere Untersuchungsbefunde als Unterlagen dienten.

DATENERFASSUNG UND AUSWERTUNG

Die nach 40 Parametern ausgewerteten Karteiunterlagen wurden auf Lochkarten übertragen und auf Magnetband gespeichert. Die rechnerische Auswertung erfolgte mit einem Hewlett-Packard-Computer des Rechenzentrums der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf. Für die Signifikanzberechnungen fand der 4-Felder-χ^2-Test Anwendung.

METHODIK

Prolactin, FSH und LH wurden radioimmunologisch mit Hilfe von Test-Kits der Fa. Isotopendienst West bestimmt. Testosteron wurde unter Zwischenschaltung einer Säulenchromatographie ebenfalls mit einem RIA bestimmt. Die 17-KS-Bestimmung erfolgte biochemisch nach der Methode von Zimmermann et al. (1952). Die Östrogene wurden ebenfalls biochemisch nach Eechauté und Demeester (1965) bestimmt.

C. ERGEBNISSE

Bei der Auswertung der Zyklusstörungen wurden folgende Definitionen zugrunde gelegt:

primäre Amenorrhoe
- die fehlende Menarche nach Vollendung des 18. Lebensjahres

sogenannte primäre Amenorrhoe
- künstliche Entzugsblutung durch Östrogen-Gestagengabe nach Ausbleiben der Menarche

sekundäre Amenorrhoe
- das Fehlen der menstruellen Blutung seit mehr als 6 Monaten

Oligomenorrhoe
- die bis zu 35 Tagen verlängerte Zyklusdauer

Oligomenorrhoe / sekundäre Amenorrhoe
- die von 36 bis zu 90 Tagen verlängerte Zyklusdauer

anovulatorische Zyklen
- das Ausbleiben der Ovulation (monophasische Basaltemperatur)

Eumenorrhoe
- die regelrecht verlaufende menstruelle Blutung

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Zyklusstörungen zeigt Tab. 1. Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe waren mit 53,8 % am häufigsten vertreten.

Tab. 1: Zyklusstörungen

Zyklusstörung	Anzahl	%
primäre Amenorrhoe	43	8,3
sog. primäre Amenorrhoe	13	2,5
sekundäre Amenorrhoe 6 Monate	278	53,8
Oligomenorrhoe max. 5 Wochen	57	11,5
Oligomenorrhoe / sekundäre Amenorrhoe	71	13,7
Corpus luteum-Insuffizienz	2	0,3
anovulatorische Zyklen	27	5,2
normaler Zyklus	21	4,0
keine Angaben	4	0,7
Σ	516	100

1. LH- UND FSH-TITER BEI VERSCHIEDENEN ZYKLUSSTÖRUNGEN

Die Serumgonadotropine FSH und LH liegen in unserem Hormonlabor zwischen 5 und 15iE/l im Normbereich, Werte von unter 5iE/l bezeichneten wir als hypogonadotrop und Werte von >15iE/l als hypergonadotrop. Die Untersuchung der Gonadotropine bei den einzelnen Zyklusstörungen gestattete eine Aufteilung in drei Gruppen, die sich auffällig voneinander unterscheiden (Abb. 1 u. 2). Dabei weisen folgende Zyklusstörungen annähernd gleiche Ergebnisse auf:

PRIMÄRE UND sog. PRIMÄRE AMENORRHOE

Gruppe 1 umfaßt Patientinnen mit primärer und sog. primärer Amenorrhoe. Die FSH- und LH-Werte dieser Gruppe zeigen kaum Unterschiede, jedoch sind erniedrigte FSH-Titer bei der sog. primären Amenorrhoe etwas häufiger festzustellen.

SEKUNDÄRE AMENORRHOE, OLIGOMENORRHOE - SEK. AMENORRHOE UND OLIGOMENORRHOE

Bei Patientinnen der Gruppe 2 mit Oligomenorrhoe und sekundärer Amenorrhoe stimmen die FSH-Titer weitgehend überein, jedoch sind bei der sekundären Amenorrhoe die LH-Werte stärker erniedrigt.

ANOVULATORISCHE ZYKLEN

Patientinnen der Gruppe 3 mit anovulatorischen Zyklen unterscheiden sich von Gruppe 1 durch einen niedrigeren Prozentsatz an FSH- und LH-Werten im erhöhten Bereich. Erniedrigte FSH-Titer sind dagegen im Vergleich zu Patientinnen der Gruppe 2 häufiger zu beobachten.

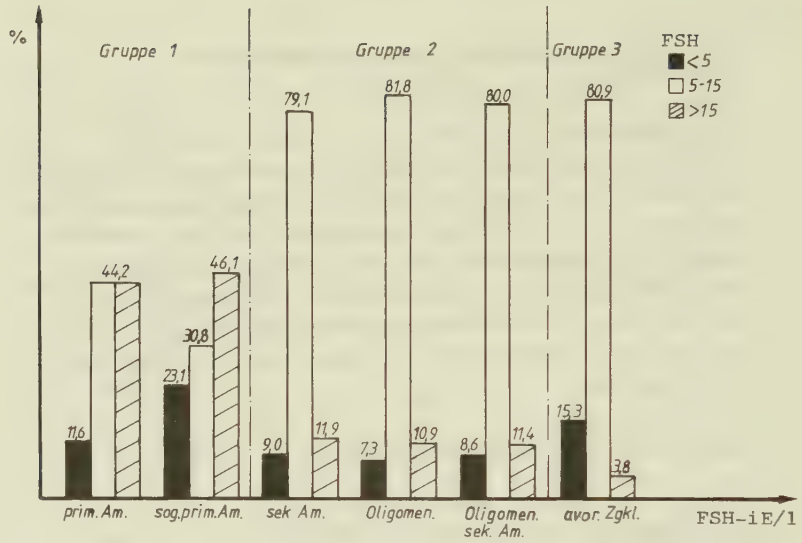

Abb. 1: Zyklusstörungen und FSH

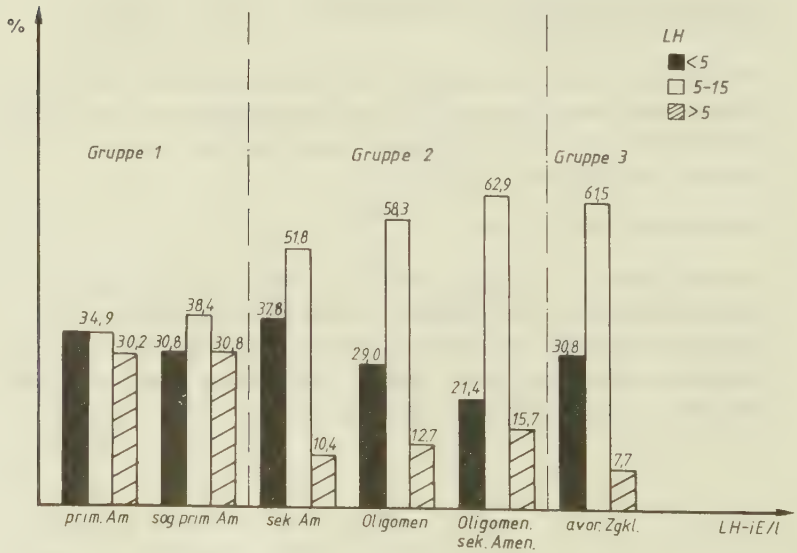

Abb. 2: Zyklusstörungen und LH

Signifikante Unterschiede bestehen nur zwischen den einzelnen Gruppen. So findet sich bei der primären Amenorrhoe gegenüber der sekundären Amenorrhoe signifikant ($p < 0.001$) häufiger ein erhöhtes FSH und LH (Abb.3 u. 4).

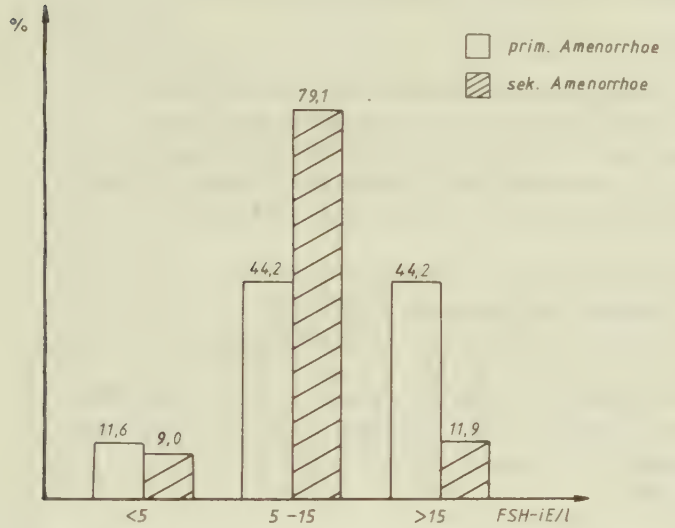

Abb. 3: FSH bei primärer und sekundärer Amenorrhoe ($p < 0.001$)

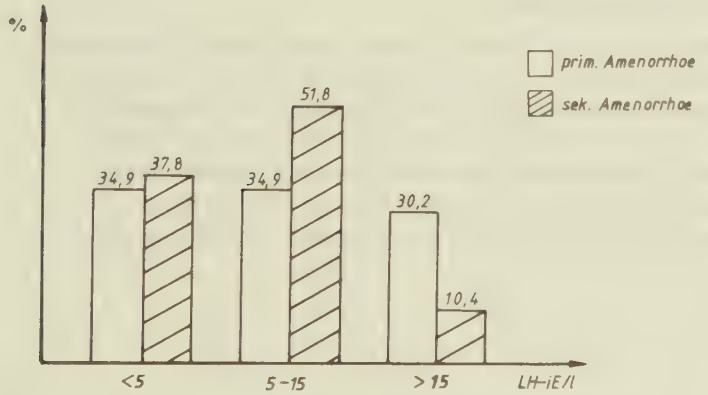

Abb. 4: LH bei primärer und sekundärer Amenorrhoe ($p < 0.001$)

2. LH- UND FSH-TITER IN ABHÄNGIGKEIT VON KLINISCHEN SYMPTOMEN

- VERDACHT AUF PRIMÄRE OVARIALINSUFFIZIENZ -

a) Alter der Frauen

Wir finden eine Abhängigkeit der Zyklusstörungen vom Alter der Frauen. Die sekundäre Amenorrhoe tritt unter dem 26. Lebensjahr signifikant häufiger auf, während anovulatorische Zyklen signifikant ($p < 0.001$) häufiger bei Frauen über 26 Jahren vorkommen (Tab. 2).

Tab. 2: Alter und Zyklusstörung

Zyklusstörung	Alter		χ^2-Test
	<26	>26	
sekundäre Amenorrhoe	168	110	$p < 0.001$
anovulatorische Zyklen	6	21	

b) Eintritt der Menarche

Als normalen Zeitraum für die erste Blutung (Menarche) wurde ein Alter von 10 - 16 Jahren festgelegt. Eine Blutung vor dem 10. Lebensjahr wurde als Frühmenarche und eine Blutung nach dem 16. Lebensjahr als Spätmenarche bezeichnet. Wie Tab. 3 zeigt, weisen Frauen mit Spätmenarche gegenüber solchen mit normaler Menarche signifikant ($p < 0.05$) erhöhte FSH-Werte auf.

Tab. 3: Menarche und FSH

FSH	<5	5-15	>15	χ^2-Test
normale Menarche	38	328	44	$p < 0.05$
Spätmenarche	3	18	7	

KLIMAKTERISCHE BESCHWERDEN

Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden wie Schweißausbrüchen, Hitzewallungen und Schwindelanfällen zeigen gegenüber dem Normalkollektiv signifikant ($p < 0.001$) erhöhte FSH- und LH-Titer (Abb. 5 u. 6). Ferner haben Frauen mit klimakterischen Beschwerden ein etwas höheres Durchschnittsalter von 29,7 Jahren, während das verglichene Normalkollektiv ein mittleres Alter von 24,6 Jahren aufweist.

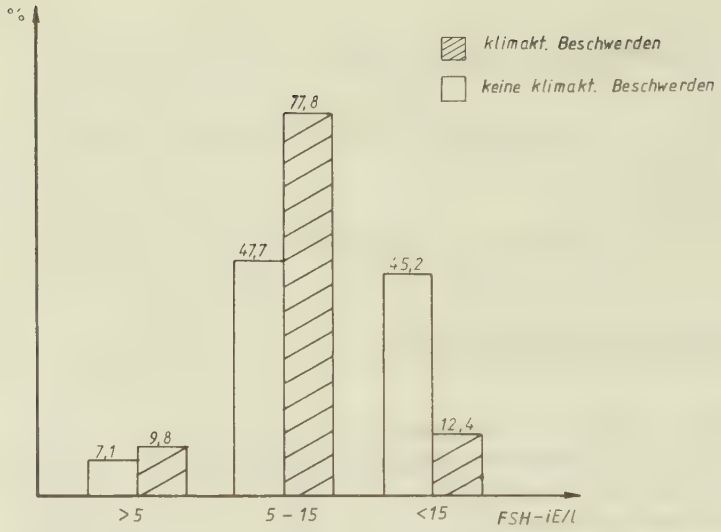

Abb. 5: Klimakterische Beschwerden und FSH
($p < 0.001$)

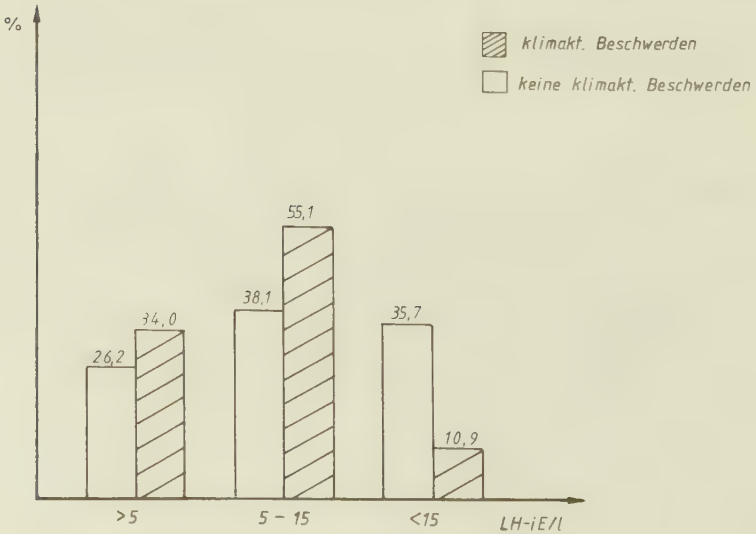

Abb. 6: Klimakterische Beschwerden und LH
($p < 0.001$)

b) Psychische Auffälligkeiten

Tab. 4 zeigt eine Aufschlüsselung unserer Patientinnen nach den psychischen Auffälligkeiten.

Tab. 4: Psychische Auffälligkeiten

Psychische Auffälligkeit	Anzahl	%
gesteigerte Nervosität	85	16,5
neurotisches Fehlverhalten	48	9,4
Depressionen	52	10,2
Schwachsinn	1	0,2
keine Auffälligkeiten	328	63,7

Die LH-Titer seelisch gestörter Frauen sind signifikant ($p < 0.005$) häufiger erniedrigt als bei solchen ohne psychische Auffälligkeiten (Tab. 5).

Tab. 5: Psychische Störung und LH-Titer

LH-Titer	<5	5-15	>15	χ^2-Test
psychisch gestört	65	106	15	$p < 0.005$
psychisch normal	105	168	52	

Eine weitere Differenzierung der einzelnen psychischen Störungen ergibt, daß Patientinnen mit neurotischem Fehlverhalten (Anorexia nervosa) signifikant ($p < 0.005$) häufiger einen erniedrigten LH-Titer aufweisen im Vergleich zu den übrigen psychischen Störungen (Abb. 8).

- VERDACHT AUF PSYCHOSOMATISCHE STÖRUNG -

a) Beruf der Frauen

Ein Vergleich der einzelnen Berufsgruppen ergibt, daß von den 475 zyklusgestörten Frauen mit Berufsangabe 330 (69,5 %) eine überwiegend geistige Tätigkeit ausübten. In dieser Gruppe sind die LH-Werte gegenüber körperlich arbeitenden Frauen signifikant ($p < 0.005$) erniedrigt (Abb.7).

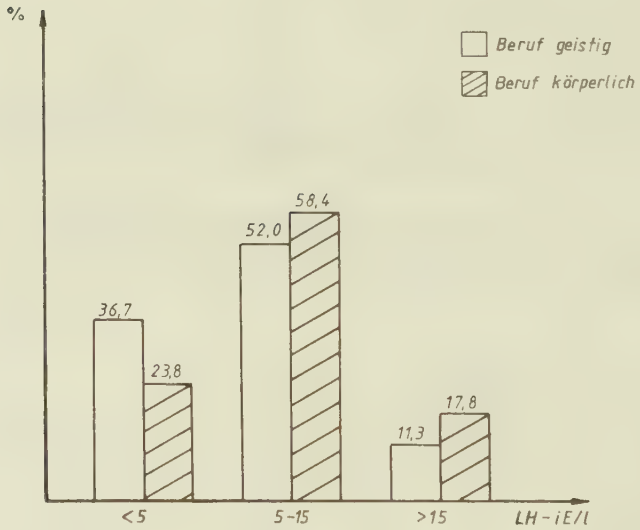

Abb. 7: Berufstätigkeit und LH
($p < 0.005$)

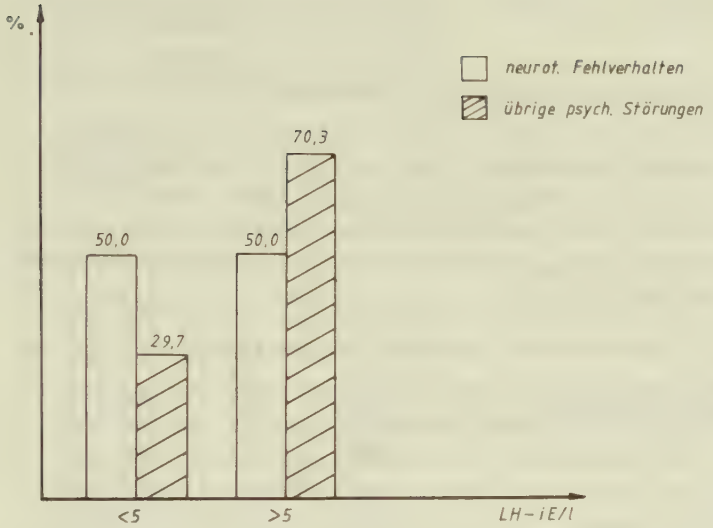

Abb. 8: Psychische Störung und neurotisches Fehlverhalten ($p < 0.005$)

c) Vita sexualis

12 von 24 Frauen mit Sexualstörungen zeigen erniedrigte LH-Werte (50 %). Beim Normalkollektiv haben nur 32,3 % der Patientinnen erniedrigte LH-Titer. Eine Signifikanzberechnung läßt sich nicht erstellen, da die Zahl der untersuchten Frauen mit sexuellen Störungen zu gering ist.

- VERDACHT AUF PRIMÄRE ODER SEKUNDÄRE OVARIALINSUFFIZIENZ -

a) Zytologischer Abstrich und Östrogen-Titer

Bei 404 Patientinnen (78,5%) wurde ein zytologischer Abstrich vorgenommen. Dabei zeigt sich, daß bei erniedrigtem Östrogeneffekt am Vaginalepithel (Grad 1-2 und Grad 3-4) die FSH-Titer signifikant ($p < 0.005$) erniedrigt sind . Auch der LH-Titer ist deutlich ($p < 0.001$) niedriger (Tab. 6).

Tab. 6: Zytologischer Abstrich und Östrogen-Titer

Gonadotropin-Titer	<5	5-15	>15	χ^2-Test
		FSH		
Östrog. niedrig	12	24	16	$p < 0.001$
Östrog. normal	6	73	13	
		LH		
Östrog. niedrig	23	17	12	$p < 0.005$
Östrog. normal	27	57	8	

Weiterhin untersuchten wir den Zusammenhang zwischen dem Östrogen-Titer und den Gonadotropinen. Als normal betrachteten wir die Östrogene bei >20ng/24h. Bei erniedrigtem Östrogen-Titer sind die FSH-Titer signifikant ($p < 0.001$) erniedrigt. Auch der LH-Titer ist signifikant ($p < 0.005$) niedriger (Tab. 7).

Tab. 7: Östrogen und LH-FSH-Titer

Gonadotropin-Titer	<5	5-15	>15	χ^2-Test
		FSH		
zyt. Grad 1-2, 2-3	14	40	12	$p < 0.005$
zyt. Grad 3-4,	28	254	53	
		LH		
zyt. Grad 1-2, 2-3	36	20	10	$p < 0.001$
zyt. Grad 3-4	91	199	45	

b) Uterus

242 Frauen (46,8 %) weisen eine Uterushypoplasie auf. Die LH-Werte sind bei diesem Kollektiv zu 34,9 % erniedrigt. Bei normal großem Uterus sind nur bei 26,6 % der Frauen die LH-Werte erniedrigt, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant.

- VERDACHT AUF ANDROGENÜBERPRODUKTION -

a) Virilisierung, 17-Ketosteroide und 17-Ketosteroide unter ACTH

Folgende Virilisierungssymptome sind untersucht worden: Hirsutismus, Seborrhoe, Akne und Alopecie. Frauen, die nur eines dieser Symptome aufweisen, zeigen keine signifikanten Veränderungen der FSH- und LH-Titer. Andererseits haben Frauen, bei denen Hirsutismus, Seborrhoe und Akne gleichzeitig aufgetreten sind, signifikant ($p < 0.005$) erniedrigte LH-Titer (Tab. 8).

Tab. 8: Virilisierung und LH

LH-Titer	<5	5-15	>15	χ^2-Test
Viril. (Trias)	22	16	4	$p < 0.005$
keine Viril.	86	140	38	

Bei starken Virilisierungserscheinungen sind die LH-Titer signifikant ($p < 0.005$) erhöht (Tab. 8). Ebenfalls signifikant ($p < 0.005$) größer sind die LH-Titer bei erhöhten 17-Ketosteroiden sowie 17-Ketosteroiden unter ACTH-Suppression (Tab. 9 u. 10).

Tab. 9: 17-Ketosteroide und LH

LH-Titer	<5	5-15	>15	χ^2-Test
17-Ketost. norm.	55	81	12	$p < 0.005$
17-Ketost. erhöht	16	44	8	

Tab. 10: Ketosteroide unter ACTH und LH-Titer

LH-Titer	<5	5-15	>15	χ^2-Test
17-Ketost. unter ACTH norm.	30	46	5	$p < 0.005$
17-Ketost. unter ACTH erhöht	20	68	11	

GRÖßE DER OVARIEN UND TESTOSTERON

Eine beidseitige Vergrößerung der Ovarien hat sich bei 8 Patientinnen feststellen lassen. Der LH-Titer ist hier in der Hälfte der Fälle erhöht. Der Unterschied ist siginifikant, die Fallzahl jedoch zu gering für eine exakte statistische Aussage. Außerdem stellten wir bei 3 der 8 Patientinnen erhöhte Testosteronwerte fest. Eine prüfstatistische Absicherung des Ergebnisses ist auch hier wegen der zu geringen Fallzahl nicht möglich.

3. LH- UND FSH-TITER BEI REAKTIONEN AUF HORMONALE FUNKTIONSTESTS

GESTAGEN-TEST

Bei 257 Patientinnen wurde ein Gestagen-Test durchgeführt. Dieser war bei 194 Frauen (75,5 %) positiv. Ein Vergleich der LH-Titer und FSH-Titer bei positivem und negativem Gestagen-Test ergibt für den negativen Gestagen-Test signifikant ($p < 0.001$) häufiger ein erniedrigtes LH (Abb. 9). Auch das FSH ist bei negativem Gestagen-Test signifikant ($p < 0.001$) niedriger (Abb. 10).

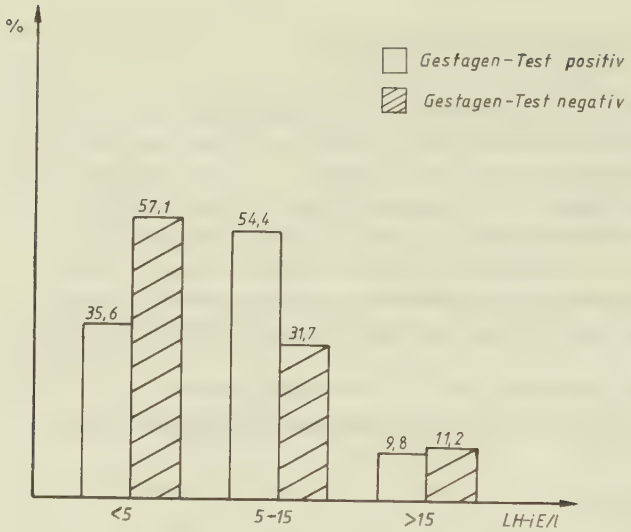

Abb. 9: Gestagen-Test und LH
($p < 0.001$)

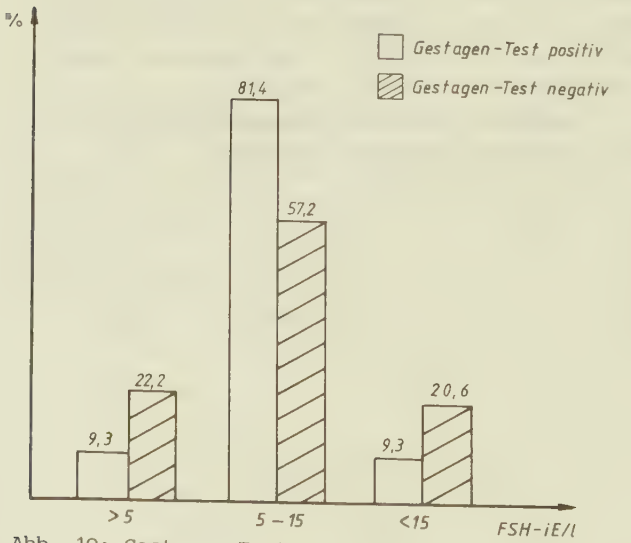

Abb. 10: Gestagen-Test und FSH
($p < 0.001$)

Bei 126 Frauen, die wir einem Gestagen-Test unterzogen, führten wir zusätzlich eine Bestimmung der Östrogene durch. Bei negativem Gestagen-Test ergaben sich hochsignifikant ($p < 0.001$) erniedrigte Östrogen-Titer (Abb. 11).

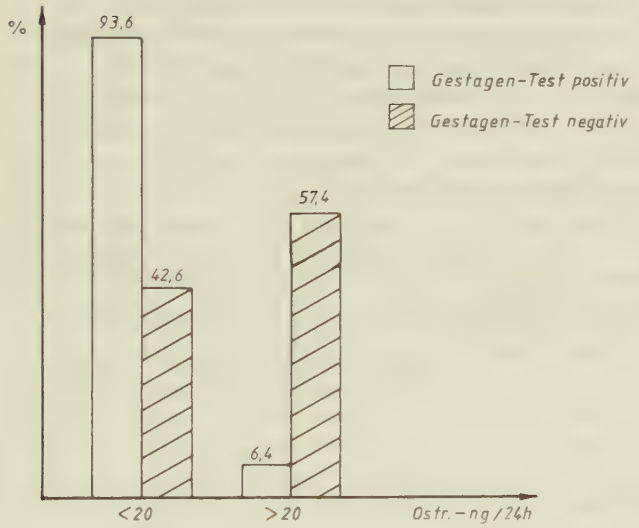

Abb. 11: Gestagen-Test und Östrogene
($p < 0.001$)

ÖSTROGEN-GESTAGEN-TEST UND POST-PILL AMENORRHOE

Zur diagnostischen Abklärung haben wir nur die Patientinnen mit Östrogen-Gestagen-Test berücksichtigt, die zuvor Gestagen-negativ waren. Von 60 Patientinnen waren 49 Östrogen-Gestagen-positiv. Dieses Kollektiv zeigte in 32 Fällen (65,3 %) erniedrigte LH-Werte.

162 Patientinnen haben vorher Ovulationshemmer eingenommen. Bei 115 Patientinnen ist die Zyklusstörung nach Absetzen des Ovulationshemmers eingetreten. Bei Frauen mit post-pill-Amenorrhoe sind die LH-Titer signifikant drigt (Tab. 11) [illegible]t (Tab. 11).

Tab. 11: post-pill Amenorrhoe und LH

LH-Titer	<5	5-15	>15	χ^2-Test
hormonelle Antikonzeption bis Amenorrhoe	47	58	10	$p < 0.005$
keine hormonelle Antikonzeption	99	181	51	

DYNERIC-TEST

Die Reaktionen auf den Dyneric-Test zeigt Tab. 12. Bei negativem Dyneric-Test sind die LH-Werte zu 40 % erniedrigt. Bei positivem Ergebnis weisen 26,7 % der Fälle erniedrigte LH-Werte auf. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Tab. 12: Dyneric-Test

Dyneric-Test	Anzahl	%
Ovulation	30	5,8
Zyklusregulierung	10	1,9
keine Reaktion	40	7,7
keine Angabe	436	84,6

LH-RH-TEST

49 LH-RH-Tests sind durchgeführt worden, um die hypophysäre Gonadotropinreserve zu überprüfen. Dieser Funktionstest erlaubt eine genauere Lokalisation endokriner Störungen. Bei 46 Patientinnen war der Test positiv, in 3 Fällen negativ. Die geringe Anzahl der negativen Ergebnisse erlaubt keine Rückschlüsse.

4. PROLACTIN- TITER BEI VERSCHIEDENEN ZYKLUSSTÖRUNGEN

PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE AMENORRHOE

Bei primärer und sekundärer Amenorrhoe finden sich bei 28,8 % der Patientinnen erhöhte Prolactin-Werte. Die übrigen Zyklusstörungen zeigen zu 14,3 % erhöhte Prolactin-Werte. Bei primärer und sekundärer Amenorrhoe treten signifikant ($p < 0.001$) häufiger Hyperprolactinämien auf als bei den anderen Zyklusstörungen (Tab. 13).

Tab. 13: Prolactin-Titer und Zyklusstörungen

Prolactin-Titer	0-15	>15	χ^2-Test
primäre und sekundäre Amenorrhoe	177	51	$p < 0.001$
übrige Zyklusstörungen	16	112	

FSH-TITER BEI ERHÖHTEM PROLACTIN

Abb. 12 zeigt, daß bei dem hyperprolactinämischen Kollektiv die FSH-Werte signifikant ($p < 0.001$) erniedrigt sind.

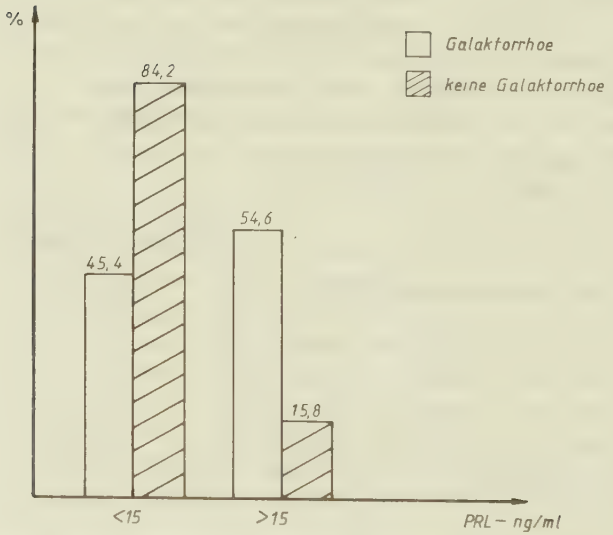

Abb. 12: Hyperprolactirämie und FSH
($p < 0.001$)

5. PROLACTIN-TITER IN ABHÄNGIGKEIT VON KLINISCHEN SYMPTOMEN

GALAKTORRHOE

Die Galaktorrhoe ist neben der Amenorrhoe eines der Hauptsymptome der Hyperprolactinämie. 33 Frauen klagten über Galaktorrhoe. Bei 18 (54,6 %) liegt ein erhöhter Prolactin-Wert vor. Im Vergleich zum Normalkollektiv ist die Galaktorrhoe ein hochsignifikantes Symptom ($p < 0.001$) für einen erhöhten Prolactin-Titer (Abb. 13). Das Auftreten und das Ausmaß der Galaktorrhoe korrelieren jedoch nicht mit der Höhe des Prolactin-Titers.

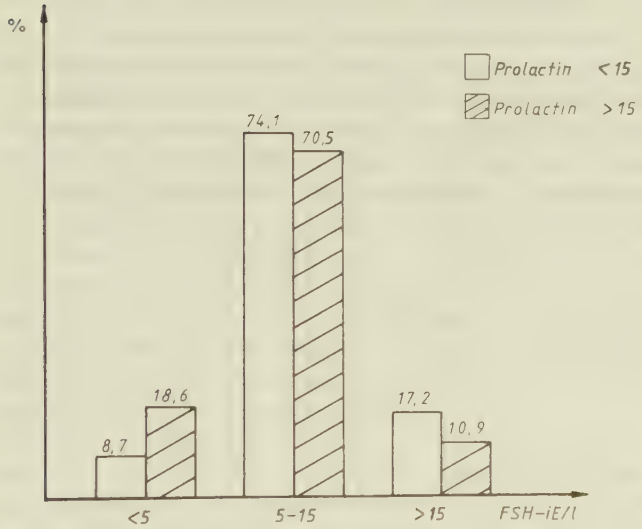

Abb. 13: Galaktorrhoe
($p < 0.001$)

RADIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Zur Erfassung eines Hypophysentumors als möglicher Ursache der Hyperprolactinämie wurde eine röntgenologische Untersuchung der Sella turcica durchgeführt.

Von den 72 Patientinnen mit erhöhten PRL-Werten ist bei 42 Frauen eine röntgenologische Untersuchung der Sella turcica vorgenommen worden. In 19 Fällen ergibt sich ein verdächtiger Befund (45,2 %). 23 Frauen (54,8 %) zeigen eine normale Sella. Eine weitergehende Untersuchung zeigte, daß bei Prolactin-Werten > 200 ng sich der Anteil der verdächtigen Befunde auf 68,2 % erhöhte. Die zugehörigen FSH- und LH-Titer bei verdächtigem und normalem Sellabefund weichen kaum voneinander ab. Die restlichen 29 Frauen, bei denen keine Untersuchung der Sella vorgenommen wurde, wiesen entweder Prolactin-Werte im leicht erhöhten Bereich von 15-25 ng/ml auf - insgesamt 17 Fälle - oder wurden zur weiteren diagnostischen Abklärung in eine Spezialklinik überwiesen - 12 Fälle -. 18 weitere Frauen mit radiologischem Verdacht auf einen Hypophysentumor weisen keine erhöhten Prolactin-Werte auf.

DISKUSSION

Für die Abklärung von Zyklusstörungen, besonders der sekundären Amenorrhoe, hat sich der Gestagen-Test als wichtigster Eingangs-Test erwiesen (Farber 1976, Mc Donough 1978, Hull 1979).

Die Transformation des Endometriums durch ein Gestagen und das Auftreten einer Entzugsblutung setzt ein vorher durch Östrogene proliferiertes Endometrium voraus. Der Gestagen-Test ist daher bei der Amenorrhoe als ein in vivo biologisches Testverfahren für den Nachweis endogener Östrogenproduktion anzusehen (Schrank 1952, Lunenfeld 1974, Jacobs 1977, Hull 1979, Nakano 1979).

Da die ovarielle Östradiolsekretion von einer gonadotropen Stimulation abhängt und diese wiederum eine Aktivität des Hypothalamus voraussetzt, ist der Test im Rahmen der hypothalamischen Ovarialinsuffizienz ein Verfahren zur Abschätzung der funktionellen Leistung des Hypothalamus (Kletzky 1975, Jewelewicz 1976, Guitelmann 1977). Der positive Gestagen-Test zeigt also eine ausreichende Östrogenproduktion an, die eine intakte Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse voraussetzt. Wir konnten bestätigen, daß bei positivem Gestagen-Test die Östrogene sowie FSH- und LH-Spiegel im Normbereich liegen, bei negativem Gestagen-Test die Östrogene wie auch die FSH- und LH-Sekretion erniedrigt sind.

Dem negativen Gestagen-Test sollte sich ein Östrogen-Gestagen-Test anschließen (2. WHO-Klassifikation 1976). Bei positivem Östrogen-Gestagen-Test besitzt der Uterus normal reagierendes Endometrium. Ist die Gonadotropinsekretion eingeschränkt, so liegt eine Störung im Hypothalamus-Hypophysenbereich vor (Jewelewicz 1976).

Bei unserem Patientengut konnten wir eine Erniedrigung der LH-Sekretion bestätigen.

Bei erhöhten Gonadotropinwerten liegt eine primäre Ovarialinsuffizienz vor, die man besser als hypergonadotropen Hypogonadismus definiert. Nach epidemiologischen Untersuchungen ist die Häufigkeit der hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz mit 10-15 % aller Amenorrhoen zu veranschlagen (Bergh et al. 1979). Wir konnten bei 8,3 % unserer Patientinnen eine hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz ermitteln. Als einheitliches diagnostisches Kriterium findet sich bei den verschiedenen Formen der primären Ovarialinsuffizienz stets eine Erhöhung der FSH-Konzentration im Plasma und im Urin (Goldenberg 1973, Franks 1975, Jewelewicz 1976, Bihrer 1977, Jacobs 1977, Bergh 1978, Hull 1979). Diese erhöhten FSH-Spiegel sind bei der Frau Folge einer gesteigerten gonadotropen Partialfunktion des HVL als Ausdruck einer fehlenden negativen Rückkopplung durch Sexualsteroide, insbesondere Östrogene. Die LH-Titer sind zwar ebenfalls erhöht, doch finden wir eine ähnliche Hormonkonstellation bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien, so daß eine sichere Unterscheidung ausschließlich durch eine FSH-Bestimmung möglich ist. Unsere Ergebnisse bestätigen eine Erhöhung der FSH- wie auch der LH-Spiegel. Die Ursache für die primäre Ovarialinsuffizienz ist unbekannt. Möglicherweise spielen genetische oder autoimmunologische Mechanismen dabei eine Rolle (Moraes-Ruehsen et al. 1972). Zusammenhänge zwischen psychischer Belastung und der Entwicklung von Störungen der Ovarialfunktion sind seit langem bekannt. Aus diesem Grunde sind Begriffe wie Streß-, Notstands-, Situations-, psychogene Amenorrhoe u.a. geprägt worden. Die Anorexia nervosa stellt in diesem Zusammenhang einen Sonderfall dar (Kaiser 1969, Frick 1972, Fries 1973, Keller 1976, Peters 1978).

Sogar in weniger offenkundigen Situationen konnte eine sorgfältige psychologische Analyse Beziehungen zwischen Persönlichkeitsstruktur und Auftreten von Ovarialinsuffizienzen herstellen (Reifenstein 1946, Tietze 1948, Fries 1973, Frick 1974, Peters 1978).

Verschiedene psychische Belastungen wie Streß, self-induced weight reduction und Anorexia nervosa führen zu verminderter LH- und teilweise auch FSH-Sekretion (Jewelewicz 1976, Hirvonen 1977, Peters 1978, Leyendecker 1977, Mc Donough 1978).

Unsere Ergebnisse bestätigen eine Verminderung der LH-Sekretion bei Frauen mit geistigem Beruf und anderen psychischen Belastungen. Besonders ausgeprägt ist die Verminderung der LH-Sekretion bei Patientinnen mit Anorexia nervosa, was wir auch bestätigen konnten. Bergh (1978) und Hirvonen (1977) konnten auch eine strenge Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Erniedrigung der Gonadotropinsekretion, besonders der LH-Sekretion, feststellen.

Zyklusstörungen mit erhöhter Androgenproduktion findet man bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien. Die LH-Sekretion ist stark erhöht, ebenso finden wir erhöhte Testosteronwerte (Jewelewicz 1976, Mc Donough 1978, Schwartz 1981). Auch bei unserem Patientengut konnten wir eine LH-Erhöhung und erhöhte Testosteronwerte feststellen.

Mit der radioimmunologischen Möglichkeit einer Bestimmung von Prolactin im peripheren Blut lassen sich einige Zyklusstörungen besser als hyperprolactinämische Amenorrhoen definieren. Bei 15 - 20 % aller Amenorrhoen ist die Hyperprolactinämie als Ursache von primärer oder sekundärer Amenorrhoe anzusehen (Franks 1975, Jürgensen

1976, Rjosk 1976, Leyendecker 1978, Schneider 1977). Aus eigenem Krankengut konnte ermittelt werden, daß 13,9 % der Fälle davon betroffen sind. Eine neuere Untersuchung von Schneider und Bohnet (1981) findet bei bis zu einem Drittel aller Fälle erhöhte Prolactinwerte.

Reyes beschreibt die antigonadotrope Wirkung des Prolactins, so daß es als Ursache für die Amenorrhoe angenommen werden kann. Rjosk (1976) und Schulz (1974) konnten eine Erniedrigung der Serumgonadotropine FSH und LH bestätigen, während Forbes und Mitarbeiter (1954) ausschließlich eine Herabsetzung der FSH-Aktivität feststellen konnten. Unsere Untersuchung bestätigte eine Verminderung der FSH-Aktivität. Für die Entstehung der Hyperprolactinämie sind verschiedene Ursachen bekannt, denen nach den derzeitigen pathophysiologischen Vorstellungen eine Einflußnahme auf die endogene Dopamin-Prolactin-inducing-factor-Aktivität gemeinsam ist.

Die Hyperprolactinämie ist auch die zentrale Ursache der Galaktorrhoe. Letztere stellt neben der Amenorrhoe ein Hauptsymptom der Hyperprolactinämie dar. Über ihre Häufigkeit liegen verschiedene Angaben vor. Während Rjosk (1975 und 1976) und Besser (1977) bei 89 % der Fälle von Hyperprolactinämie eine Galaktorrhoe feststellten, fanden Bohnet (1976), Franks (1975) und Schneider (1977) sie nur bei 50 % der Patientinnen. Dagegen fand Canales (1976) bei 33 hyperprolactinämischen Frauen keinen Fall einer Galaktorrhoe. Nach unseren Untersuchungen lag in 54,6 % der Fälle eine Galaktorrhoe vor.

Die doch beträchtlichen Abweichungen der Ergebnisse der Einzeluntersucher lassen sich vielleicht dadurch erklären, daß die Mehrzahl der Untersucher sich nur auf einen oder mehrere Basalwerte beziehen, wobei die große Schwankungsbreite der basalen Prolactinsekretion und die zirka-

diane Rhythmik vernachlässigt werden. Schneider und Bohnet (1981) sprechen von einer latenten Hyperprolactinämie, die eine weitere Erklärung für die niedrige Frequenz der Galaktorrhoe bei Patientinnen mit sogenannter Normoprolactinämie bietet. Bei der Suche nach der Ursache für die Hyperprolactinämie ist von Interesse, daß Prolactinspiegel im Serum von 120 ng/ml Serum die obere Grenze der funktionellen Reserve der Hypophyse darstellen und bei Werten darüber das Vorhandensein eines prolactinproduzierenden Tumors anzunehmen ist (Jacobs 1975, Hirvonen 1976, Leyendecker 1977). Nach Darstellung verschiedener Autoren (Rjosk 1976, Franks 1977, Friesen 1977, Leyendecker 1977) ist die Aussage gestattet, daß bei einem kombinierten Auftreten von Galaktorrhoe und Amenorrhoe in 30 - 50 % der Fälle Hinweise auf das Vorliegen eines Sellatumors vorhanden sind. Bei unserem Krankengut war ein röntgenologischer Nachweis einer Sellaveränderung in 42,2 % der Fälle zu erbringen.

Die Angaben über den Nachweis eines Prolactinoms als Ursache der Hyperprolactinämie schwanken in der Literatur zwischen 20 und 90 %, liegen jedoch im Mittel deutlich unter 50 % (Bohnet 1978 und 1981). Wenn man die Zahlen von Jacobs et al. (1975) zugrunde legt, nach denen bei Prolactinspiegeln über 500 ng/ml Serum ein prolactinproduzierender Tumor als gesichert anzunehmen und bei Werten über 200 ng/ml Serum ein Tumor wahrscheinlich ist, dann erhöht sich bei unserem Krankengut der Anteil der Fälle, bei denen ein Turmor die Ursache der Hyperprolactinämie darstellt, auf 68,2 %.

Nach Vezina (1974) und Jacobs (1975) liegen bei radiologisch intakter Sella häufig Mikroadenome vor, die sich erst im Laufe von zwei bis drei Jahren radiologisch manifestieren (Bohnet 1975 und 1978).

Die diagnostischen Parameter zur Überwachung des Prolactinoms entsprechen denen der Abklärung einer funktionellen Hyperprolactinämie. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, daß Konzentrationen des Plasmaprolactin zwischen 50 und 100 ng/ml den Verdacht auf ein Mikroadenom nahelegen (Friesen und Tolis 1977). Außerdem besteht eine streng positive Korrelation zwischen Tumorgröße und basalem Prolactinspiegel und eine negative Korrelation zwischen Tumorgröße und basaler FSH- und LH-Sekretion (Lamberts 1980).

Prolactin sollte heute in allen Fällen von sekundärer Amenorrhoe gemessen werden, wobei es keine Rolle spielt, ob Galaktorrhoe besteht oder nicht, sofern FSH nicht als Zeichen einer primären Ovarialinsuffizienz erhöht ist und eine uterine Amenorrhoe ausgeschlossen werden kann (Lunenfeld 1976).

ZUSAMMENFASSUNG

516 Patientinnen mit Zyklusstörungen verschiedenster Genese wurden einer retrospektiven Analyse unterzogen, wobei 40 Parameter statistisch ausgewertet wurden. In jedem Fall fand eine radioimmunologische Untersuchung der Serumgonadotropine FSH und LH sowie, wenn vorhanden, von Prolaktin statt.

Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe waren mit 53,8 % am häufigsten vertreten.
Bei primärer Ovarialinsuffizienz lagen die FSH- und LH-Werte im erhöhten Bereich. Eine gesteigerte LH-Sekretion konnten wir auch bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien feststellen. Psychosomatische Erkrankungen führten zu einer Erniedrigung der LH-Sekretion.
Der Gestagen-Test gab Aufschluß über den Grad der Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse. Bei positivem Gestagen-Test lagen FSH und LH im Normbereich, bei negativem Ergebnis waren sie erniedrigt. Auch die Östrogene waren bei negativem Gestagen-Test signifikant erniedrigt. Weiterhin fanden wir eine erniedrigte LH-Sekretion bei hormoneller Antikonzeption.

Das hyperprolactinämische Kollektiv wies im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant häufiger Galaktorrhoe auf. Ausserdem kam es zu einer signifikanten Erniedrigung der FSH-Sekretion. Bei 19 Frauen war mit Hilfe radiologischer Methoden ein Hypophysenadenom als Ursache für die Hyperprolactinämie anzunehmen.

LITERATURVERZEICHNIS

BERGH, T., NILLIUS, S.J., WIDE, L.
Serum prolactin and gonadotrophin levels before and after LH-RH in the investigation of amenorrhoea.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 85, 945 (1979)

BESSER, G.M., THORNER, M.O., WASS, J.A.H.
Hyperprolactinemia - hypogonadism - syndrome - medical treatment.
Proceeding of the V. Int. Congress of Endocrinology, Hamburg 1977
Amsterdam: Excerpta Medica (1977)

BETTENDORF, G.
Zum Problem der Gonadotropinbehandlung.
Symposium über Gonadotropin-Therapie.
Geburtsh Frauenheilk 36,1017 (1976)

BIHRER, R., FLOERSHEIM, Y., KELLER, P.J.
Hypergonadotrope Amenorrhoe.
Gynäk. Rdsch. 17, 184-185 (1977)

BOHNET, H.G., DAHLÉN, H.G., WUTTKE, W., SCHNEIDER, H.P.G.
Hyperprolactinemic anovulatory syndrome
J. clin. Endocrinol. Metab. 42, 132-143 (1976)

BOHNET, H.G.
Prolaktin und weibliche Fortpflanzung.
Habil. Schrift, Westf. Wilhelms-Universität, Münster (1978)

BOHNET, H.G.
Prolaktin und seine Bedeutung für die Frau.
Fortschritte der Fertilitätsforschung, Bd 9.
Grosse-Verlag, Berlin (1981)

CANALES, E.S., FORSBACH, G., SORIA, J., ZARATE, A.
Infertility due to hyperprolactinemia and its treatment with ergocryptine
Fertil. Steril. 27, 1335-1336 (1976)

EECHAUTE, W., DEMEESTER, G.
Fluorimetric determination of total estrogens after gel filtration of enzymatically hydrolyzed urine
J. clin. Endocr. 25, 480 (1965)

FARBER, M.
Amenorrhea: A review of forty cases
Obstetrics and Gynecology 47, 115-118 (1976)

FORBES, A.P., MENNEMANN, P.H., GRISWOLD, G.C., ALBRIGHT, H.
Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH; comparison with acromegaly and normal lactation.
J. Clin Endocrinol. Metab. 14, 265 (1954)

FRANKS, S., JACOBS, H.S., HULL, M.G.R., STEELE, S.J., NABARRO, J.D.N.
Management of hyperprolactinaemic amenorrhea
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 84, 241-253 (1977)

FRANKS, S., MURRAY, M.A.F., JEQUIER, A.M., STELLE, S.J., NABARRO, J.D.N., JACOBS, H.S.
Incidence and significance of hyperprolactinaemia in women with amenorrhea
Clin. Endocr. 4, 597-607 (1975)

FRICK, V., SCHINDLER, A.E.
Erste Ergebnisse einer Untersuchung der psychologischen, gynäkologischen und endokrinologischen Beziehungen bei sekundärer Amehorrhoe.
Med. Welt 23, 1934-1936 (1972)

FRIES, H., NILLIUS, S.J.
Psychological factors, psychiatric illness and amenorrhoea after oral contraceptive treatment.
Acta Psychiat. Scand. 49, 653 (1973)

FRIESEN, H.G., TOLIS, G.
The use of bromocryptine in the galactorrhea-amenorrhea syndrome : the canadian cooperative study
Clin. Endocr. 6, Suppl. (1977)

GOLDENBERG, R.L., GRODIN, J.M., VAITUKAITUS, J.L., ROSS, G.T.
Withdrawal bleeding and LH secretion following progesterone in women with amenorrhoea.
Am. J. Obstet. Gynec. 115, 193-196 (1973)

GUITELMAN, A., APARICIA N.J., MANCINI, A., ENCINA, M.T., LEVALLE, O., SCHALLY A.V.
Correlation of serum prolactin and LH response to stimulation with LH-RH before and after extirpation of pituitary adenomas with clinical outcome.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 810 (1977)

HIRVONEN, E., RANTA, T., SEPPÄLA, M.
Prolactin and thyrotropin responses to thyrotropin-releasing hormones in patients with secondary amenorrhea: the effect of bromocryptine
J. clin. Endocrinol. Metab. 42, 1024-1030 (1976)

HULL, M.G.R., KNUTH, U.A., MURRAY, M.A.F., JACOBS, H.S.
The practical value of the progesterone challenge test, serum oestradial estimation or clinical examination in assessment of the oestrogen state and response to clomiphene in amenorrhea.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 86, 799 (1979)

JACOBS, H.S., HULL, M.G.R., MURRAY, M.A.F., FRANKS, S.
Therapy-orientated diagnosis of secondary amenorrhea,
Horm. Res. 6, 268-287 (1975)

JACOBS, H., FRANKS, S.
Prolactin studies, pituitary tumor, and reproductive function
Br. Med. J. 2, 141-142 (1975)

JACOBS, H.S., FRANKS, S., MURRAY, M.A.F., HULL, M.G.R., STEELE, S.J., NABARRO, J.D.N.
Clinical and endocrine features of hyperprolactinaemic amenorrhea
Clin. Endocr. 5, 439 (1976)

JACOBS, H.
The investigation and management of amenorrhea
South-African Med. J. 658-659 (1977)

JEWELEWICZ, R.
The diagnosis and treatment of amenorrheas
Fertil. Steril. 27, 1347-1358 (1976)

KAISER, R.
Amenorrhoe.
Gynäkologe 1, 104 (1969)

KELLER, E., FRICK, V., SCHIER, U., JAEGER-WHITE, E.R., FRIEDRICH, E., GISER, R., JOEL, E.W., SCHINDLER, A.E.
Hormonprofil bei Patientinnen mit psychogener Amenorrhoe.
Fortschritte der Fertilitätsforschung III.
Grosse-Verlag, Berlin, S. 122-130 (1976)

KLETZKY, O.A.
Clinical categoration of patients with secondary amenorrhoe using progesterone-induced uterine bleeding and measurement of serum gonadotropin levels
Am. J. Obstet. Gynec. 121, 695-703 (1975)

KLINJ, J.G.M., LAMBERTS, S.W.J., JONG, F.H., DONGES, K.J. van, BIRKENHÄGER, J.C.
The importance of pituitary tumour size in patients with hyperprolactinaemia in relation to hormonal variables and extrasellar extension of tumour.
Clin. Endocr. 12, 341 (1980)

LEYENDECKER, G., NOCKE, W., SCHMIDT-GOLLWITZER, M., ENTZIAN, W., del POZO, E.
Klinik der hyperprolaktinämischen Amenorrhoe.
Gynäkologe 10,93-108 (1977)

LUNENFELD, G., GLEZERMANN, M.
Auswahl und Abklärung der Patientinnen zur Ovulationsauslösung.
Sonderdruck aus: OBOLENSKY / KÄSER: Ovulation und Ovulationsauslösung.
(1975)

Mc DONOUGH, P.G.
Amenorrhea - Etiologic Approach to Diagnosis
Fertil. Steril. 3o, 1-15 (1978)

MORAES-RUEHSEN, M., BLIZZARD R.M., GARCIA-BUNUEL, R., JONES, G.S.
Autoimmunity and ovarian failure.
Am. J. Obstet. Gynecol. 112, 693 (1973)

NAKANO, R., HASHIBA, N., WASHIO, M., TOJO, S.
Diagnostic evaluation of progesterone.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 58, 59 (1979)

PETERS, F., RICHTER, D., BRECKWOLDT, M.
Sekundäre Amenorrhoe: Zusammenhänge zwischen endokrinologischen und psychosomatischen Befunden.
Dtsch. Med. Wochenschr. 103, 898 (1978)

REIFENSTEIN, E.
Psychogenic or "hypothalamic" amenorrhea.
Med. Clin. North Am. 3O, 1103 (1946)

REYES, F.I., GOMEZ, F., FAIMANN, C.
Pathological hyperprolactinaemic: A 5 year experience.
In: CROSIGNANI, P.G.: Prolactin and Human Reproduction,
New York : Academic Press 1977

RJOSK, H.
Rundtischgespräch über "Prolaktin in der Klinik"
München : 21. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Februar 1975

RJOSK, H.K., WERDER, K. von, FAHLBUSCH, R.
Hyperprolaktinämische Amenorrhoe
Geburtsh. Frauenheilk. 36, 575-587 (1976)

SCHNEIDER, H.P.G.
Hyperprolaktinämische Amenorrhoe und Anovulation
Gynäkologe 10, 84-92 (1977)

SCHNEIDER, H.P.G., BOHNET, H.G.
Die hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz.
Gynäkologe 14, 104-118 (1981)

SCHRANK, P.
Über einen in der Allgemeinmedizin anwendbaren Amenorrhoetest.
Zentralbl. Gynaekol. 74, 16 (1952)

SCHULZ, K.D.
Prolaktin im Organismus der Frau.
Geburtsh. Frauenheilk. 34, 475-487 (1974)

SCHWARTZ, U., MOLTZ, L. und HAMMERSTEIN, J.
Die hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz
Gynäkologe 14: 119-130 (1981)

TIETZE, K.
Die Notstandsamenorrhoe.
Zentralbl. Gynaekol. 70, 377 (1948)

VEZINA, J.L., SUTTON, T.J.
Prolactin-secreting pituitary microadenomas
Amer. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 120.
46-54 (1974)

ZIMMERMANN, W., ANTON, H., PONTIUS, D.
Die Eliminierung störender Chromogene bei der Bestimmung der 17-Ketosteroide mit m-Dinitrobenzol
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 289, 91 (1952)

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. L. Beck für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes in der Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf.

Besonders danke ich Herrn Professor Dr. med. H. Schmidt-Elmendorff für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für die fördernde Kritik und hilfreiche Unterstützung, die mir zuteil wurde.

Herrn Dipl.-Phys. Dr. rer. nat. H. Schmidt danke ich für die Hilfe bei der statistischen Analyse.

TABELLARISCHER LEBENSLAUF

Name:	Eckehard Gutmann
geboren am:	27. September 1949 als Sohn der Eheleute Alfred Gutmann, Pfarrer, und Anna Gutmann, geb. Biederbick
Geburtsort:	Reinersdorf / Sachsen
Konfession:	evangelisch

Weitere Aufenthaltsorte und Schulen

1954 - 1960:	Springstille / Thüringen
1956 - 1960:	Polytechnische Oberschule Springstille
1960 - 1971:	Emstal-Balhorn
1960-1969:	Wilhelm-Filchner-Gymnasium in Wolfhagen

Berufsausbildung

1969 - 1971:	Apotheken-Praktikum, Germania- Apotheke in Kassel
1971 - 1973:	Vorexaminierter Apotheker in der Hirsch-Apotheke, Schalksmühle
1973 - 1974:	Studium der Pharmazie und Chemie an der FU Berlin
1974 - 1979:	Studium der Medizin an der Univer- sität Düsseldorf, Wahlfach im PJ Anaesthesie
1979:	Staatsexamen im Mai
1979 - 1981:	Assistent der Anaesthesie am Klin. Charlottenburg der FU Berlin

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606